

УДК 615.331 616.34-008.87

**НОВЫЙ ЖИДКИЙ СИМБИОТИЧЕСКИЙ БИОКОМПЛЕКС
В АЛГОРИТМЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА
ПРИ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

© 2012 г.

**И.В. Соловьева, И.В. Белова, А.Г. Точилина, Г.И. Григорьева,
Т.П. Иванова, В.А. Жирнов**

Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. И.Н. Блохиной

lab-lb@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.04.2012

Показана эффективность включения нового симбиотического комплекса в диету больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, в период обострения и реабилитации после ушивания перфоративных язв. Использование пробиотика способствует восстановлению микрофлоры толстой кишки, повышению эффективности эрадикации *H. pylori*, снижению активности и выраженности воспалительных реакций в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: симбиотический биокомплекс, пробиотик, *H. pylori*, микрофлора, дисбиоз, язвенная болезнь.

Введение

Ряд ученых рассматривают *Helicobacter pylori* как комменсала, эволюционировавшего вместе с человеком и сосуществующего с макроорганизмом. Но в определенных ситуациях *H. pylori* переходит в статус паразита [1, 2]. Хеликобактериоз сопровождается нарушением иммунореактивности, антимикробной резистентности, метаболическими отклонениями, дисбиотическими изменениями в составе микрофлоры. При этом сложные процессы, происходящие в организме, не позволяют достоверно судить о первичности или вторичности дисбиоза в генезе хеликобактер-ассоциированных хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Хеликобактериоз можно рассматривать как частный случай дисбиоза слизистой оболочки желудка. Но поскольку хеликобактерная инфекция обычно связана с определенным кругом заболеваний органов пищеварения, то у таких больных следует ожидать развития системного дисбиоза, включая нарушения микробиоценоза толстой кишки. Так, например, инфицирование макроорганизма *H. pylori* и длительное его персистирование в организме человека как чужеродного агента нарушает эндоэкологию пищеварительной трубки и может рассматриваться в качестве фактора, инициирующего и усугубляющего нарушения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способствующего подавлению роста симбиотической микрофлоры (бифи-

добактерий, лактобацилл, бактероидов, кишечной палочки и др.) и последующей колонизации слизистой оболочки патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Массивная антихеликобактерная терапия, назначение нерациональных схем лечения, нарушение режима и укорочение сроков приема препаратов способствуют появлению антибиотикоустойчивых штаммов *H. pylori* и сопровождаются развитием выраженных дисбиотических явлений, требующих коррекции [3–5]. В качестве средств, нормализующих микрофлору, используют препараты нормофлоры и, в частности, пробиотики на основе живых лактобацилл, так как в литературе имеются данные об антагонистической активности последних к *H. pylori* [6, 7]. Кроме того, ряд как зарубежных, так и отечественных авторов отмечают, что оральное введение живых лактобацилл препятствует колонизации желудка эпителием *H. pylori* и выработке мощного медиатора воспаления интерлейкина 8 [8, 9]. Работы различных авторов свидетельствуют также о том, что применение различных штаммов лактобацилл и бифидобактерий как в схемах с антибиотиками, так и без них приводит к элиминации хеликобактерий из организма и выраженной клинической эффективности «экологической» терапии гастритов и дуоденитов [6, 10, 11]. При использовании пробиотиков в качестве лечебного питания в комплексе антихеликобактерной терапии отмечается положительная динамика восстановления кишечной микрофлоры (увеличение содержания в фе-

калиях лакто- и бифидофлоры, уменьшение условно-патогенных бактерий и т.д.), а также более быстрое улучшение клинического состояния больных (исчезновение болей в животе, уменьшение дуодено-гастрального рефлюкса и т.д.) [12].

Все вышесказанное не оставляет сомнений в целесообразности включения пробиотиков в диету при массивной комплексной антибиотико- и химиотерапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цель настоящей работы – изучение эффективности использования нового жидкого симбиотического биокомплекса для восстановления микрофлоры при терапии хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и в период реабилитации после ушивания перфоративных гастродуоденальных язв.

Экспериментальная часть

В качестве пробиотика был использован сконструированный в Нижегородском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. И.Н. Блохиной новый жидкий шестикомпонентный симбиотический биокомплекс – бактериальный концентрат 3 штаммов лактобацилл видов *L. Plantarum*, *L. fermentum* и 3 штаммов бифидобактерий видов *B. bifidum*, *B. longum* (патент № 2192269 от 03.07.2000), в 1 мл которого содержится 10^9 – 10^{11} живых микробных клеток. В качестве основы пробиотика использован гидролизат обезжиренного молока, представляющий собой гипоаллергенный раствор аминокислот и простейших пептидов. Несомненным достоинством биокомплекса является то, что стартерные культуры образуют устойчивую систему, обладающую высоким антагонизмом по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям, а также недетерминированной плазмидами резистентностью к действию антибактериальных препаратов, применяемых в схемах эрадикации *H. pylori* [13].

Больные основных групп получали пробиотик однократно, за 30 минут до приема пищи в дозе 5 мл в течение 25 дней параллельно с эрадикационной терапией хеликобактер-ассоциированных заболеваний с учетом фармакокинетики антибактериальных средств. Предложенная схема основана на полученных ранее результатах по изучению антибиотикорезистентности штаммов-продуцентов, входящих в комплексный препарат. Рекомендовалось принимать симбиотик в тот момент, когда concentra-

ция антихеликобактерных препаратов в крови была еще эффективна для элиминации *H. pylori*, но уже не влияла на жизнеспособность пробиотических микроорганизмов. Например, если в схеме лечения присутствовал ампициллин, то, учитывая его воздействие на штаммы, пробиотик назначался в промежутке между приемами данного препарата (5–6 часов), то есть в 13–14 часов (антибиотики утром и вечером).

Всего в период обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обследованы 70 человек. Определение исходных показателей до лечения и контрольное обследование после окончания терапии проводилось по схеме: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), морфологический метод определения *H. pylori*, исследование микробного состава фекалий. Контроль эрадикации проводился через 6 недель после окончания антихеликобактерной терапии с помощью уреазного теста «*De-nol-test*» в сочетании с морфологическим исследованием биоптатов с окраской по методу Романовского–Гимзы [14].

Поскольку больные ранее уже получали эрадикационную терапию, в качестве базисной использовалась квадросхема: омепразол 20 мг 2 раза в день и де-нол 240 мг 2 раза в день до приема пищи – 10 дней, флемоксин сольтаб 1000 мг 2 раза в день и фуразолидон 200 мг 2 раза в день после приема пищи – 7 дней [3, 15].

Пациентов разделили на 2 группы: контрольную – 39 человек, получавших стандартную антихеликобактерную терапию и плацебо, и основную – 31 человек, получавших наряду с базисной терапией новый жидкий симбиотический биокомплекс.

Эффективность включения пробиотика в диетотерапию в комплексе санаторно-курортной реабилитации в ранний период после ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки проанализирована у 182 больных на 12 ± 1.7 день после операции. Обследование проводилось по следующей схеме: до лечения – фиброгастродуоденоскопия у всех пациентов, частично определение наличия *H. pylori* цитологическим методом мазков-отпечатков и методом ПЦР в желудочном соке, гистологическое исследование биоптатов, бактериологическое исследование фекалий; после лечения – ФГДС, изучение микрофлоры фекалий.

Комплекс базисного реабилитационного лечения включал диетотерапию по диете № 1 [16]; щадящий двигательный режим; занятия лечебной физкультурой; прием минеральной сульфатно-кальциево-магниевого воды «Горьковская № 2» за 90 минут до приема пищи; токи надто-

бец – для профилактики спаечного процесса; прием одного из антисекреторных препаратов: ранитидин в дозе 300 мг в сутки или фамотидин – 40 мг в сутки, или омепразол – 40 мг в сутки. При наличии *H. pylori* больным назначали тройную эрадикационную терапию, включающую антисекреторный препарат в сочетании с амоксициллином (2000 мг в сутки) и метронидазолом (1000 мг в сутки) или фуразолидоном (400 мг в сутки) в течение 7 дней [15].

Пациенты были разделены на три группы: первую контрольную – 51 человек, которые получали базисную терапию в сочетании с природными факторами (грязелечение) и плацебо, вторую контрольную – 83 человека, получавших базисную терапию и плацебо, и основную, состоящую из 48 человек, получавших базисную терапию в сочетании с природными факторами и новый жидкий симбиотический биокомплекс.

Исследование микрофлоры толстой кишки проводилось в соответствии с Методическими указаниями «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника», по методу, разработанному Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской и модифицированному в лаборатории ГНИИЭМ [17, 18]. Оценка результатов бактериологического исследования проводилась в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 [19].

Для клинического обследования больных применялись общепринятые стандартные методы [15].

Значимость различий результатов исследований оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений с контролем (уровень значимости $p < 0.01$) [20].

Результаты и их обсуждение

В группе пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у всех больных до лечения выявлялся *H. pylori* со слабой степенью контаминации слизистой оболочки желудка (до 20 микробных клеток в поле зрения). У большинства больных клинически определялся гастрит слабой или умеренной активности, а по данным ФГДС выраженность воспалительных изменений антрального отдела желудка соответствовала умеренной или выраженной степени. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки преобладал диффузный дуоденит 3-й степени у пациентов в обеих группах.

По результатам бактериологического исследования фекалий 70 пациентов, взятых под

наблюдение, в микрофлоре толстой кишки с высокой частотой обнаруживались дисбиотические изменения у 70.9% обследованных, из них 29.1% составил компенсированный дисбиоз 1-й степени, 28.7% – субкомпенсированный дисбиоз 2-й степени и 42.2% – декомпенсированный дисбиоз 3-й степени; эубиоз выявлялся в 29.1% случаев.

Дисбиотические нарушения проявлялись резким угнетением бифидо- и лактофлоры у 25.3% обследованных, отсутствием бифидобактерий у 8.3% пациентов, отсутствием лактобацилл у 16.4% человек, дефицитом бифидобактерий (менее 10^6 КОЕ/г) у 21.3% больных, дефицитом лактобацилл (менее 10^6 КОЕ/г) у 17.5% обследованных и наличием условно-патогенных микроорганизмов, таких как *S. aureus* (16.4%), *K. pneumoniae* (25.2%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* (21.3%), *Enterobacter spp.* (2.9%) и *M. Morganii* (1.4%).

Через 6 недель после окончания антихеликобактерной терапии максимальная эрадикация *H. pylori* у пациентов основной группы, получавших симбиотический биокомплекс, составила 96.8%, тогда как в контрольной группе – всего 56.4%. Активность антрум-гастрита снизилась у 96.6% пациентов основной группы против 65.6% контрольной. Выраженность гастрита снизилась у 93.5% против 71.9% контрольной группы. В основной группе дуоденит 3-й степени не определялся, тогда как в контрольной группе он был выявлен у 12.5% пациентов (табл. 1).

По микробиологическим данным через 6 недель после антихеликобактерной терапии в основной группе дисбиоз 3-й степени не диагностировался ни у одного больного, микрофлора полностью восстановилась у 83.3% получавших пробиотик, в то время как в контрольной группе у 10% пациентов после проведенного лечения было отмечено угнетение лакто- и бифидофлоры и диагностирован дисбиоз 3-й степени. Микрофлора нормализовалась только у 43.3% обследованных (рис. 1).

Таким образом, включение симбиотического биокомплекса в лечебные программы больным с обострением хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки приводит к повышению эффективности терапии: существенно увеличивается частота эрадикации *H. pylori* до 96.8% ($p < 0.001$), восстанавливается микрофлора толстой кишки до нормы у 83.3% пациентов и полностью устраняется декомпенсированный дисбиоз 3 степени ($p < 0.001$). Снижается степень активности и тяжести гастрита и дуоденита.

Таблица 1

Эффективность терапии по данным морфологических исследований желудка у больных с острой язвой

Группы больных	Период исследования	Контаминация <i>H. pylori</i> , %	Активность воспалительного процесса	
			неактивная форма	активная форма
Основная группа, <i>n</i> = 31	До лечения	100±0	16±6.6%	84±6.6%
	После лечения	*3.2±3.2	*87±6.1%	*13±6.0%
Группа сравнения, <i>n</i> = 39	До лечения	100±0	19.4±6.3%	81.6±6.2%
	После лечения	*43.6±7.9	*40.6±7.9%	*59.4±7.9%

* Различия между показателями основной и контрольной групп достоверны при $p < 0.001$.



Рис. 1. Динамика состояния микрофлоры больных с острой язвой в основной (а, в) и контрольной (б, г) группах

В группе больных, находящихся на санаторно-курортной реабилитации в ранний период после ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки и обследованных до проведения курса реабилитационной терапии, *H. pylori* обнаружен у 61.1% больных при цитологическом исследовании мазков-отпечатков и у 71% при использовании метода ПЦР. По данным ФГДС в 100% случаев отмечены рубцовые изменения луковицы двенадцатиперстной кишки или желудка, гастродуоденит разной степени активности зафиксирован у 94.4% обследованных, у 41.2% на фоне гастродуоденита выявлялись язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, у 11.8% – эрозии слизистых. Бактериологическое исследование фекалий до лечения показало высокую частоту дисбиотических нарушений в обеих группах. Дисбиоз 2-й и 3-й степени отмечен у 89.5% пациентов.

Дисбиотические нарушения характеризовались резким угнетением лакто- и бифидофлоры в 16.7% случаев; отсутствием бифидобактерий у 20.8%, отсутствием лактофлоры у 25% обследо-

ванных; выявлением *S. epidermidis* (25%), *K. pneumoniae* (41.7%), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (12.5%), *Enterobacter spp.* (7%) и *M. morganii* (5.5%) в значимых количествах (10^5 и более КОЕ/г для УПМ и 10^4 и более КОЕ/г для *Candida spp.*).

При обследовании через две недели после проведения курса лечения установлено, что под влиянием комплекса реабилитационных мероприятий произошло заживление язв в основной группе у 89±4.5% пациентов, эрозий у 100±0%. В первой группе сравнения (базис в сочетании с грязелечением) заживление язв отмечено у 80±5.6%, эрозий – у 85.7±4.9%. Во второй контрольной группе язвы зарубцевались у 75±4.8% больных, эрозии – у 63.3±5.3% (табл. 2).

В первой и второй контрольных группах выявлены вновь образовавшиеся язвы слизистых в 3.9±2.7% и 5±2.4% случаев, эрозии – в 3.9±2.7% и 4.8±2.3% случаев. В основной группе новые дефекты обнаружены не были (достоверность различия между группами 1 и 3 $p < 0.01$).

Таблица 2

Динамика данных ФГДС под влиянием комплекса реабилитационной терапии

Группы больных	Период исследования	Частота выявления дефектов слизистых, %	
		язвы	эрозии
Основная группа, $n = 48$	До лечения	$56.3 \pm 7.2\%$	$8.3 \pm 3.9\%$
	После лечения	$6.3 \pm 3.5\%$	$*0 \pm 0\%$
Первая контрольная группа, $n = 51$	До лечения	$15.7 \pm 5.1\%$	$21.5 \pm 5.8\%$
	После лечения	$3.9 \pm 2.7\%$	$*7.8 \pm 3.8\%$
Вторая контрольная группа, $n = 83$	До лечения	$48.2 \pm 5.5\%$	$8.4 \pm 3.0\%$
	После лечения	$9.6 \pm 3.2\%$	$1.2 \pm 1.2\%$

* Достоверность различия показателей основной и контрольной групп $p < 0.01$.

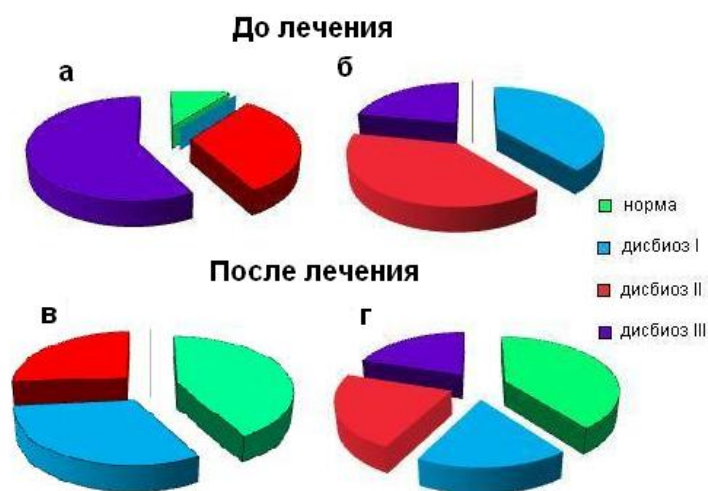


Рис. 2. Динамика состояния микрофлоры больных, получавших реабилитационную терапию в основной (а, в) и контрольной (б, г) группах

По данным бактериологического исследования, проведенного после лечения, у всех пациентов основной группы отмечено улучшение микрофлоры. Дисбиоз 3-й степени не выявлен ни у одного человека, в то время как в контрольной группе в 20% случаев зафиксирован резко выраженный дисбиоз 3-й степени (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение нового пробиотика в программы санаторно-реабилитационного лечения позволяет улучшить состояние микрофлоры толстой кишки, а также оказывает благоприятное влияние на клиническое течение основного заболевания у пациентов в ранний период после ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выводы

Таким образом, использование при терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний нового жидкого симбиотического биокомплекса в качестве специализированного продукта лечебного питания, как средства, нормализующего микрофлору кишечника, способствует эффективному восстановлению эубиоза толстой кишки, повышает процент эрадикации *H. pylori*, снижает активность и выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Включение его в программу реабилитационных мероприятий наряду с восстановлением микрофлоры улучшает качество жизни больных и сокращает восстановительный период лечения после ушивания перфоративных гастродуоденальных язв.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998. С. 496.
2. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофаго-гастроуденальной зоны. Тверь: ООО «Изд-во «Трида», 2004. 200 с.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека. 2012. № 2 (235). С. 11–17.
4. Myllyoma E. Effects of anti-h.pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. N 29 (1). P. 66–72.
5. Бондаренко В.М., Шапошникова Л.И. Клинический эффект жидких симбиотических биокомплексов, содержащих физиологически активные клетки бифидобактерий и лактобацилл. М.: Изд-во «Трида», 2007. 95 с.
6. Бондаренко В.М., Воробьев А.А., Гершанович М.Л., Мельникова И.Ю., Петров Л.Н. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов // Сб. материалов международной конференции «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и продукты функционального питания. Современное состояние и перспективы», Москва, 2–4 июня 2004. С. 5.
7. Coconnier M.-H., Lievin V., Hemery E., Servin A.L. Antagonistic activity against helicobacter infection in vitro and in vivo by the Human Lactobacillus acidophilus Strain LB // Applied and Environmental Microbiology. 1998. V. 64. N. 11. P. 4573–4580.
8. Aiba Y., Suzuki N., Kabir A.M., Takagi A., Koga Y. Lactic acid-mediated suppressin of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murin model // Am. J. Gastroenterol. 1998. V. 93. P. 2097–2101.
9. Marteau P.R., de Verse M., Cellier C.J. et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics // Am. J. Clin. Nutr. 2001. N 73 (2). P. 430–436.
10. Coconnier M.-H., Lievin V., Bernet-Camarad M.-F., Hudault S., Servin A.L. Antibacterial effects of adhering Human Lactobacillus acidophilus Strain LB // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997. V. 41. N 5. P. 1046–1052.
11. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: Are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. N 23 (8). P. 1077–1086.
12. Верткин А.Л., Артамонов В.Е., Багатурян И.Ф., Машарова А.А., Габуева-Джигкаева Ж.В. Дисбактериоз кишечника, как побочный эффект антихеликобактерной терапии и новый способ его коррекции // Медицинская картотека. 1998. № 10. С. 21–23.
13. Патент РФ № 2184555. Способ лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Яковлев М.Г., Кузин В.Б., Дугина В.В., Потехин П.П., Соколова К.Я., Соловьева И.В. (Россия). Заявка № 2000121246/14 от 07.08.2000; опубл. 10.07.2002, Бюл. № 9.
14. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика, 2003. 412 с.
15. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 113–118.
16. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И. Основы питания россиян: Справочник. СПб.: Питер, 2007. 528 с.
17. Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника // Методические материалы. М., 1969. 23 с.
18. Эпштейн-Литвак Р.В. и др. Бактериологическая диагностика дисбактериоза. Методические рекомендации. М., 1977. 20 с.
19. ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003. Москва, 2003. 173 с.
20. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.

**NEW LIQUID SYMBIOTIC BIOCOMPLEX IN THE ALGORITHM OF MICROBIOCENOSIS
RESTORATION IN HELICOBACTER-ASSOCIATED DISEASES**

I.V. Solovyeva, I.V. Belova, A.G. Tochilina, G.I. Grigoryeva, T.P. Ivanova, V.A. Zhirnov

The efficiency of a new symbiotic complex included in medical and rehabilitation programs is shown for patients with gastric ulcer and duodenal ulcer associated with *H. pylori*, during the period of acute illness and during rehabilitation following the closure of perforated ulcers. The use of probiotics helps to restore the microflora of the colon, to eradicate *H. pylori* more effectively, to reduce the activity and expression of inflammatory reactions in the mucous membranes of the gastrointestinal tract.

Keywords: symbiotic biocomplex, probiotic, *H. pylori*, microflora, dysbiosis, stomach ulcer.